

بررسی اثر گاباپنتین و تداخل آن با اثر ضددردی مرفین در دردهای احشایی در موش سوری

دکتر غلامرضا سپهری^{۱*}، دکتر منطومه شمسی میمنندی^۲، وحیده سعیدی^۲، مریم رحیمی نژاد^۲، مینا مریدی^۳

خلاصه

مقدمه: درد احشایی یکی از شایع ترین اشکال درد است که نیاز به درمان های دارویی جدید دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی توانایی گاباپنتین در مهار انقباضات شکمی تجریری در موش سوری انجام و نتیجه اثر تجویز توأم آن با مرفین در دردهای احشایی بررسی گردید.

روش: اسیداستیک از طریق داخل صفاقی به ۹۶ سر موش سوری ۴۰ دقیقه پس از تزریق سالین، گاباپنتین (۱، ۵، ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/داخل صفاقی)، مرفین (۰/۵، ۱، ۳ و ۵ میلی گرم/کیلوگرم/داخل صفاقی) و یا تجویز توأم دوز زیر آستانه اثر ضددردی مرفین به همراه کمترین دوز مؤثر و دوز زیر آستانه اثر ضددردی گاباپنتین تزریق گردید. گروه دیگری از موش ها نالوکسان دریافت کردند. سپس تعداد انقباضات شکمی، به عنوان معیاری از درد احشایی، به مدت ۴۵ دقیقه شمارش گردید.

یافته ها: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که هر دو داروی گاباپنتین و مرفین به صورت وابسته به دوز موجب کاهش انقباضات شکمی می گردند. تعداد انقباضات شکمی متعاقب تزریق گاباپنتین (۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) و مرفین (۰/۵، ۱، ۳ و ۵ میلی گرم/کیلوگرم) به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت ($P<0/001$). هم چنین تجویز توأم دوز زیر آستانه اثر ضددردی مرفین (۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم) به همراه کمترین دوز مؤثر و دوز زیر آستانه اثر ضددردی گاباپنتین (به ترتیب ۵۰ و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) موجب کاهش معنی دار انقباضات شکمی گردید ($P<0/005$). تجویز توأم کمترین دوز مؤثر گاباپنتین (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) همراه با دوز زیر آستانه اثر ضددردی مرفین تعداد انقباضات شکمی را به میزان ۹۴ درصد در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد. اثر ضددردی تجویز توأم دو داروی فوق به وسیله نالوکسان، آنتاگونیست گیرنده های اپیوئیدی، معکوس نگردید.

نتیجه گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که گاباپنتین (۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم داخل صفاقی) اثری معادل ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم / داخل صفاقی مرفین در درمان دردهای احشایی دارد. هم چنین نتایج نشان داد که تجویز توأم مقادیر زیر ضددردی گاباپنتین و مرفین (که هر کدام به تنهایی فاقد اثر ضددردی بودند)، اثر ضددردی چشم گیری بر علیه انقباضات شکمی ایجاد می کند. بنابراین تجویز توأم مقادیر اندک دو داروی فوق از نظر بالینی می تواند به عنوان یک روش مناسب برای درمان دردهای احشایی مد نظر قرار گرفته و بروز عوارض ناخواسته ناشی از مرفین را کاهش دهد.

واژه های کلیدی: گاباپنتین، مرفین، درد احشایی، انقباضات شکمی، موش سوری

۱- استاد فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- مربی فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، گروه

فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۳- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

* نویسنده مسؤول، آدرس: مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان • آدرس پست الکترونیک: gsepehri@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۵/۱۱ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۸/۱۹ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۸/۳۰

نورونی ناشی از التهاب یا ضایعه عصبی صورت می گیرد (۷،۸،۹).

اثربخشی گاباپنتین در مدل های حیوانی درد نوروپاتیک (۱۰،۱۱،۱۲)، دردهای التهابی (۱۳،۱۴)، درد احشایی ناشی از تزریق داخل صفاقی اسیداستیک (۱۵) و دردهای پس از عمل جراحی (۵،۹،۱۶) به اثبات رسیده است. برخی گزارش ها حاکی از آن است که گاباپنتین موجب تقویت اثر ضد درد مرفین در مدل درد نوروپاتی در موش صحرایی، دردهای التهابی (۱۷،۱۸،۱۹) و دردهای حاد در مدل های استفاده از صفحه داغ (Hot plate) و رفلکس پس کشیدن دم (Tail flick) گردیده است (۷،۲۰،۲۱).

در مطالعات بالینی در انسان نیز مصرف گاباپنتین موجب کاهش نیاز به مرفین پس از عمل برداشت پستان (۹)، عمل جراحی تیروئید (۲۲) و جراحی نخاع (۱۶) شده است.

همچنین گاباپنتین برای درمان دردهای راجعه مجاری ادراری تناسلی پیشنهاد گردیده است (۲۳). اثربخشی گاباپنتین در درمان Interstitial cystitis می تواند به دلیل شباهت ماهیت درد بیماری فوق با دردهای نوروپاتیک باشد (۲۴،۲۵). همچنین گاباپنتین موجب کاهش اسهال و افزایش Rectal compliance در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر گردیده است (۲۶).

با توجه به گزارش های فوق و با وجود اینکه گاباپنتین به عنوان ضد درد به تنهایی و یا توأم با مرفین در دردهای نوروپاتیک پیشنهاد شده است، ولی در مورد اثربخشی گاباپنتین و اثر تجویز مقادیر زیر آستانه اثر ضد درد آن با مرفین در دردهای احشایی مطالعه ای صورت نگرفته است. بنابراین مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر گاباپنتین بر دردهای احشایی ناشی از تزریق اسیداستیک و همچنین تداخل اثر آن با مرفین انجام پذیرفت.

درد احشایی یکی از دردهای رایج ناشی از بیماری ها است که نیاز به درمان دارویی دارد. علی رغم این باور که درد احشایی از دردهای سوماتیک است، مکانیزم عصبی و مسیرهای انتقال آن متفاوت است. درد احشایی با هیپرآلژزی راجعه (Recurrent Hyperalgesia) مشخص می شود و الزاماً با ضایعه بافتی همراه نیست (۱). انتقال درد احشایی بوسیله فیبرهای آورانی صورت می گیرد که به طور معمول به محرک پاسخ نمی دهند و فیبرهای آوران خاموش (silent nociceptors) نامیده می شوند. این فیبرها عموماً با محرک های با آستانه بالا مثل آسیب بافتی و التهاب تحریک می شوند و به محرک های مکانیکی کمتر پاسخ می دهند. واسطه شیمیایی در این فیبرهای آوران عموماً ماده P است (۱). گرچه تحقیقات جدید، مکانیسم و فیزیولوژی دردهای احشایی را تا حدودی مشخص کرده است، با این وجود پیدایش درمان های بالینی جدید برای دردهای احشایی از نظر علمی از اهمیت ویژه ای برخوردار است (۱). در حال حاضر اپیوئیدها داروهای انتخابی در درمان دردهای متوسط تا شدید، از جمله دردهای احشایی، محسوب می شوند (۲). ولی بروز عوارض ناخواسته و همچنین بروز تحمل و وابستگی فیزیکی و روانی متعاقب مصرف اپیوئیدها کاربرد داروهای فوق را محدود نموده است (۳). از این رو مصرف توأم داروهای دیگر با اپیوئیدها به منظور کاهش بروز آثار فوق امری ضروری به نظر می رسد زیرا در مصرف توأم دوز مصرفی اپیوئیدها کاهش یافته و در نتیجه عوارض ناخواسته و خطر بروز تحمل و وابستگی به دنبال مصرف اپیوئیدها کمتر می شود (۳).

گاباپنتین یک داروی ضد صرع جدید است که خاصیت ضد درد آن بر علیه طیف وسیعی از اشکال درد به اثبات رسیده است (۴،۵،۶). گاباپنتین موجب تغییرات نوروپلاستیک در سیستم عصبی حساس شده می گردد. اثر ضد درد داروی فوق احتمالاً ناشی از کاهش حساسیت

روش بررسی

حیوانات مورد استفاده

موش‌های سوری نر نژاد NMRI با وزن تقریبی ۲۵-۳۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. هر ۴ تا ۵ موش در یک قفس نگهداری می‌شدند. اطاق حیوانات دارای شرایط استاندارد از نظر حرارت ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) و سیکل روشنایی تاریکی بود و کلیه آزمایشات بین ساعات ۸-۱۲ صبح انجام گردید. هر حیوان فقط برای یک آزمایش مورد استفاده قرار می‌گرفت و پس از خاتمه آزمایش با ایجاد بی‌هوشی عمیق کشته می‌شد. روش مورد استفاده در این تحقیق توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان (طرح تحقیقاتی ۱۳۸۴/ع ۱۹) مورد تأیید قرار گرفت.

داروهای مورد استفاده

داروهای مورد استفاده عبارتند از گاباپنتین (کمپانی Park Davis، ایتالیا)، مرفین سولفات (تماد - ایران)، نالوکسان (تولید دارو - ایران). داروها به صورت تازه در سالیان نرمال حل می‌گردیدند و سپس از طریق داخل صفاقی به موش‌ها تزریق می‌شدند. به گروه‌های کنترل فقط سالیان نرمال تزریق گردید.

آزمون انقباضات شکمی (Abdominal writhing test)

قبل از هر آزمایش، موش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در قفس‌های شفاف پلی‌اتیلن قرار داده می‌شدند تا به محیط عادت کنند. انقباضات شکمی (writhing reflex) به وسیله تزریق داخل صفاقی اسید استیک ۰/۶ درصد ($0.1\text{ml}/10\text{g}$) وزن بدن) ایجاد گردید و تعداد انقباضات شکمی به مدت ۴۵ دقیقه شمارش گردید. انقباضات شکمی به وسیله پیدایش انقباض عضلات شکمی همراه با باز کردن پاهای عقب و یا کشیدن تمام بدن مشخص می‌گردید (۲۷).

روش آزمایش

به منظور بررسی اثر ضددردی مرفین و گاباپنتین بر دردهای احشایی، مقادیر مختلف گاباپنتین ($1, 5, 10, 50, 100\text{mg}/\text{kg}$) و مرفین ($1, 3, 5\text{mg}/\text{kg}$) و ۰/۵ و ۰/۲۵) به صورت داخل صفاقی به گروه‌های ۶ تایی موش‌های سوری تزریق می‌گردید و پس از ۴۰ دقیقه اسید استیک به صورت داخل صفاقی تزریق و انقباضات شکمی به مدت ۴۵ دقیقه توسط پژوهشگری که نسبت به نوع دارو ناآگاه بود (روش یک سوکور) شمارش می‌گردید. در گروه کنترل نرمال سالیان به ۱۲ سر موش سوری تزریق گردید.

به منظور تعیین اثر تجویز توأم مرفین و گاباپنتین بر دردهای احشایی مقادیر زیر ضددردی داروهای فوق به صورت توأم تجویز گردیدند. برای تعیین نقش گیرنده‌های اپیوئیدی مو در اثر ضددردی تجویز توأم مرفین و گاباپنتین، در یک گروه ۶ تایی از موش‌ها نالوکسان ($5\text{mg}/\text{kg}/\text{i.p}$) ۲۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی اسید استیک تزریق گردید.

محاسبات آماری

تعداد انقباضات شکمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار حداقل ۶ سر موش سوری در هر گروه (به جز گروه کنترل $n=12$) بیان گردید. افزایش حجم نمونه در گروه کنترل به این منظور صورت گرفت تا از تکرار آزمایش در گروه کنترل جلوگیری شده و نتایج حاصله از گروه‌های درمانی را بتوان با گروه کنترل مقایسه نمود (۲۰). آنالیز واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) و سپس Dunnet test به منظور ارزیابی تفاوت معنی‌دار در تعداد انقباضات شکمی در گروه‌های درمانی با کنترل مورد استفاده قرار گرفت. به منظور مقایسه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های درمانی از $\text{tukey post hoc test}$ استفاده شد. محاسبات آماری با استفاده از

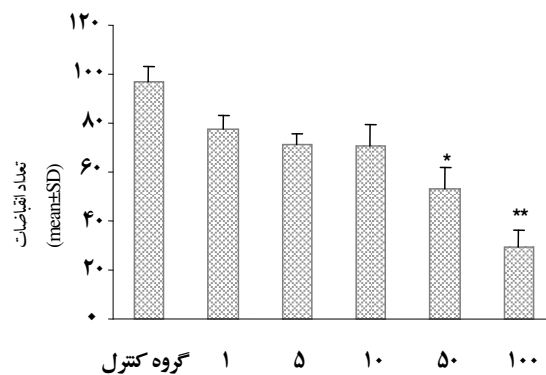
نرم افزار SPSS 11.5 انجام گردید و اختلاف با $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

۱- اثر ضد درد گاباپنتین و مرفین بر انقباضات شکمی

متعاقب تزریق اسید استیک

میانگین انقباضات شکمی متعاقب تزریق اسید استیک در گروه کنترل که تنها نرمال سالین دریافت کرده بودند 96.8 ± 6.2 انقباض در مدت ۴۵ دقیقه بود. به منظور تعیین اثر ضد درد گاباپنتین، دوزهای مختلف داروی فوق ($100, 50, 10, 5, 1$ mg/kg) ۴۰ دقیقه قبل از تزریق اسید استیک به گروه های مختلف موش سوری تجویز گردید. تعداد انقباضات شکمی متعاقب تجویز دوزهای ۱ و ۵ و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم گاباپنتین تفاوت معنی داری را با گروه کنترل نشان نداد ولی تجویز دوزهای ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم ($P < 0.01$) و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم ($P < 0.001$) موجب کاهش معنی داری در انقباضات شکمی در مقایسه با گروه کنترل گردید (نمودار ۱).



دوز گاباپنتین (میلی گرم بر کیلوگرم)

نمودار ۱: اثر گاباپنتین بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در

موش سوری

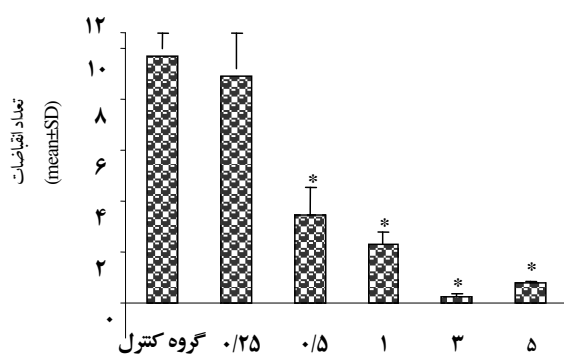
مقادیر مختلف گاباپنتین ($100, 50, 10, 5, 1$ mg/kg/ip) ۴۰ دقیقه قبل از تجویز اسید استیک به موش ها تزریق شد. حیوانات کنترل سالین نرمال دریافت کردند. میانگین انقباضات شکمی در طی مدت ۴۵ دقیقه به صورت میانگین \pm انحراف معیار حداقل ۶ سر موش سوری در هر گروه بیان شده اند.

* $P < 0.01$ ** $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل

بدین معنی که میزان انقباضات شکمی متعاقب تجویز دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم گاباپنتین به ترتیب ۴۵ و ۷۰ درصد در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت.

علاوه بر آن تجویز مرفین موجب کاهش معنی داری در میانگین انقباضات شکمی در موش های سوری گردید ($P < 0.005$).

میانگین انقباضات شکمی متعاقب تجویز دوزهای ۰/۵، ۱، ۳ و ۵ میلی گرم/کیلوگرم مرفین به ترتیب 28.5 ± 11.7 و 12.7 ± 5.2 و 2.1 ± 0.93 و 1.3 ± 0.5 انقباض به دست آمد که نشان دهنده کاهش معنی دار انقباضات شکمی در مقایسه با گروه کنترل است ($P < 0.001$). به عبارت دیگر تجویز مقادیر فوق مرفین موجب کاهش انقباضات شکمی به میزان ۷۷ تا ۹۹ درصد در مقایسه با گروه کنترل شد (نمودار ۲). میانگین انقباضات شکمی متعاقب تجویز مرفین با دوز ۰/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم تفاوت معنی داری را با گروه کنترل نشان نداد و به عنوان دوز زیر ضد درد در نظر گرفته شد.



دوز مرفین (میلی گرم بر کیلوگرم)

نمودار ۲: اثر مرفین بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در

موش سوری

مقادیر مختلف مرفین ($5, 3, 1, 0.5, 0.25$ mg/kg/ip) ۴۰ دقیقه قبل از تزریق اسید استیک به موش ها تزریق شد. گروه کنترل سالین نرمال دریافت کردند. داده ها بصورت میانگین \pm انحراف معیار حداقل ۶ سر موش سوری در هر گروه می باشند.

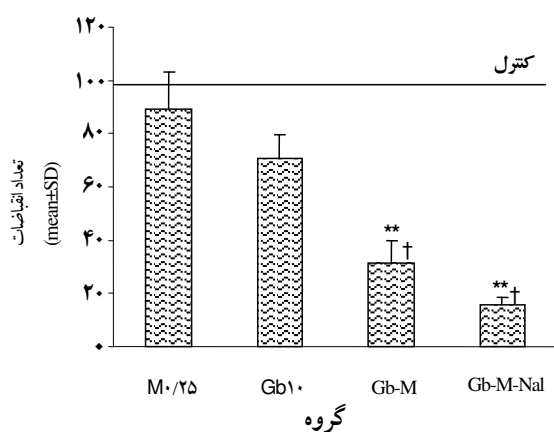
* $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل

گاباپنتین گردید ($P < 0.05$) (نمودار ۳)

اما تزریق نالوکسان (5 mg/kg/ip) ۲۰ دقیقه بعد از این دوز توأم موجب کاهش انقباضات شکمی نسبت به گروهی که نالوکسان دریافت نکرده بودند نشد.

تجویز توأم دوزهای زیر ضددردی مرفین و گاباپنتین (10 mg/kg گاباپنتین + 0.25 mg/kg مرفین) باعث کاهش معنی دار تعداد انقباضات شکمی نسبت به گروه کنترل و یا گروهی که همین دوز مرفین را به تنهایی دریافت کرده بودند شد (نمودار ۴).

تعداد انقباضات شکمی متعاقب تجویز این ترکیب (31.6 ± 8.3) مشابه تعداد انقباضات شکمی (28.5 ± 11.7) متعاقب 0.5 mg/kg مرفین (کمترین دوز مؤثر مرفین) بود (نمودار ۲).



نمودار ۴: اثر تجویز توأم دوزهای زیر ضد دردی گاباپنتین و مرفین بر انقباضات شکمی در موش سوری.

در گروه $M 0.25$ مرفین 0.25 mg/kg/ip ، در گروه $Gb 10$ گاباپنتین 10 mg/kg/ip به صورت مجزا و در گروه $Gb-M$ گاباپنتین و مرفین توأم ۴۰ دقیقه قبل از تزریق اسید استیک به موش‌های سوری تزریق گردید. هم چنین در گروه $Gb-M-Nal$ موش‌های سوری نالوکسان (5 mg/kg/ip) را ۲۰ دقیقه قبل از تزریق اسید استیک در گروهی که دو داروی گاباپنتین و مرفین را به صورت توأم دریافت کرده بودند تزریق گردید.

داده ها میانگین \pm انحراف معیار حداقل ۶ سر موش سوری در هر گروه می باشد.

$P < 0.001$ در مقایسه با مرفین و گروه کنترل

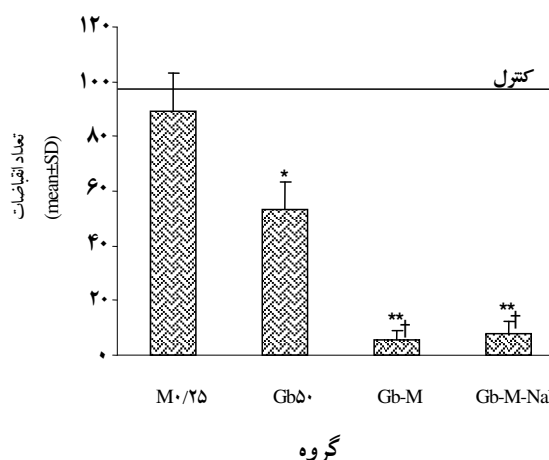
$P < 0.05$ در مقایسه با گروه گاباپنتین

هر دو داروی مرفین و گاباپنتین انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک را به صورت وابسته به دوز کاهش دادند. در این آزمایش‌ها دوزهای 10 میلی گرم / کیلوگرم گاباپنتین و 0.25 میلی گرم / کیلوگرم مرفین به عنوان دوزهای زیر ضددردی در نظر گرفته شدند.

۲- بررسی اثر تجویز توأم گاباپنتین و مرفین بر انقباضات شکمی و تأثیر نالوکسان بر آن

تجویز توأم دوز زیر آستانه اثر ضددردی مرفین (0.25 میلی گرم / کیلوگرم) با کمترین دوز مؤثر ضددردی گاباپنتین (50 میلی گرم / کیلوگرم) موجب کاهش معنی دار انقباضات شکمی (5.8 ± 3.1) در مقایسه با دوز زیر آستانه اثر ضددردی مرفین و گروه کنترل شد ($P < 0.001$).

تجویز این دوز توأم همچنین موجب کاهش معنی دار انقباضات شکمی در مقایسه با دوز 50 میلی گرم / کیلوگرم



نمودار ۳: اثر تجویز توأم حداقل دوز ضددردی گاباپنتین با مقادیر

زیر ضد دردی مرفین بر انقباضات شکمی در موش سوری

در گروه $M 0.25$ مرفین 0.25 mg/kg/ip ، در گروه $Gb 50$ گاباپنتین 50 mg/kg/ip به صورت مجزا و در گروه $Gb-M$ گاباپنتین و مرفین توأم ۴۰ دقیقه قبل از تزریق اسید استیک به موش‌های سوری تزریق گردید. هم چنین در گروه $Gb-M-Nal$ موش‌های سوری نالوکسان (5 mg/kg/ip) را ۲۰ دقیقه قبل از تزریق اسید استیک در گروهی که دو داروی گاباپنتین و مرفین را به صورت توأم دریافت کرده بودند تزریق گردید.

$P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل

$P < 0.001$ در مقایسه با مرفین و با گروه کنترل

$P < 0.05$ در مقایسه با گروه گاباپنتین

نالوکسان ۲۰ دقیقه قبل از تجویز توأم دوزهای زیر ضد درد مرفین و گاباپنتین اثری بر میزان کاهش انقباضات شکمی ناشی از تجویز توأم دو داروی فوق نداشت. به عبارت دیگر میانگین تعداد انقباضات شکمی تجویز توأم دوزهای زیر ضد درد مرفین و گاباپنتین متعاقب تجویز نالوکسان کاهش معنی داری نسبت به مرفین تنها ($P<0/001$)، گاباپنتین تنها ($P<0/005$) و مسلماً نسبت به گروه کنترل ($P<0/001$) نشان داد. این نتیجه نشان می دهد که اثرات تجویز توأم داروهای فوق از طریق گیرنده های اویپوئیدی اعمال نمی شود

بحث

ایجاد انقباضات شکمی ناشی از تجویز درون صفاقی اسید استیک به عنوان یکی از تست های استاندارد جهت بررسی اثر داروهای جدید در درمان دردهای احشایی مورد استفاده قرار می گیرد (۲۷). تست Writhing نه تنها به عنوان یک آزمون استاندارد برای انقباضات شکمی محسوب می شود بلکه در ایلئوس دستگاه گوارش نیز استفاده می شود که با مشاهده و شمارش مستقیم انقباضات شکمی قابل بررسی است (۲۸).

در مطالعه حاضر تجویز مرفین در مقادیر $0/5 \text{ mg/kg}$ و بالاتر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک را به صورت وابسته به دوز کاهش داد. این اثر احتمالاً به واسطه مکانیزم های درگیر در دردهای احشایی (مدل Writhing) ایجاد می شود (۲۹). در مدل دیگری از درد احشایی نیز مرفین با همین مقادیر ($10-2/5 \text{ mg/kg}$) موجب کاهش دردهای احشایی گردیده است (۲۹).

در مطالعه حاضر گاباپنتین نیز موجب کاهش انقباضات شکمی به صورت وابسته به دوز شد. به طوری که در دوز 100 mg/kg تعداد انقباضات شکمی تا ۷۰ درصد کاهش یافت. این اثر که مشابه $0/5$ میلی گرم / کیلوگرم مرفین بود به علت کاهش فعالیت حرکتی (motor activity) نمی باشد

(۱۵). این یافته مطابقت کامل با نتایج مطالعه Feng و همکاران دارد (۱۵). ولی در مطالعه دیگری تزریق داخل نخاعی ۳۰۰ میکروگرم گاباپنتین نتوانست کشیده شدن پای عقب (Hind Paw Extension) را در مدل درد پانکراتیت کاهش دهد (۱۹).

محققین بسیاری عقیده دارند که اثرات ضد درد گاباپنتین عمدتاً از طریق مکانیزم های نخاعی و فوق نخاعی صورت می گیرد و داروی فوق بر مکانیزم های محیطی درد اثر ندارد (۷۸،۱۲،۳۰). مکانیزم های پیشنهادی اثر ضد دردی گاباپنتین شامل افزایش آزادسازی گابا، اثر بر گیرنده های NMDA و کاهش آزاد شدن ماده P می باشند (۵،۷۸،۹،۳۰،۳۱). توجیه اثر ضد درد تزریق داخل صفاقی گاباپنتین بر دردهای احشایی را می توان در ورود سریع این دارو به سیستم اعصاب مرکزی، احتمالاً از طریق ناقلین اسیدهای آمینه (L-amino acid transporters) جستجو کرد (۴). مطالعات اندکی در مورد اثر محیطی گاباپنتین صورت گرفته است و تنها بعضی از محققین اثر ضد آلودینیا (antiallodynia) و ضد هیپرآلژزی گاباپنتین را در تست های حرارتی و آزمون فرمالین، به اثرات محیطی آن بر اعصاب محیطی نسبت داده اند (۳۰،۳۲،۳۳،۳۴). همچنین مشاهده شده است که گاباپنتین در فاز اول دردهای التهابی (تست فرمالین) اثری نداشته و تزریق آن در پای مقابل تغییری در پاسخ به محرک دردناک (flinching behavior) ایجاد نکرده است، بنابراین اثر ضد دردی وابسته به دوز آن را به مکانیزم های محیطی نسبت داده اند (۳۵).

اثر بخشی گاباپنتین در دردهای احشایی می تواند از طریق فعال نمودن $G-K+$ -cyclic GMP-protein kinase NO-channels pathway یا کانال های پتاسیم وابسته به پروتئین کیناز G محیطی صورت گیرد (۳۵). این مکانیزم در توجیه اثر اپیوئیدها بر دردهای احشایی نیز مورد قبول واقع شده است (۱۲،۲۷). اثر ضد درد دوزهای کم مرفین بر دردهای احشایی ناشی از تزریق داخل صفاقی اسید استیک

از طریق مکانیزم‌های محیطی توسط Reichert و همکاران نیز به اثبات رسیده است (۳۶).

در مورد تداخل اثر گاباپنتین با مرفین، در مطالعه دیگری در سطح نخاعی، تزریق داخل نخاعی گاباپنتین نه تنها موجب تقویت اثر ضد دردی مرفین گردیده بلکه بروز تحمل به مرفین را از طریق کاهش آزاد شدن اسیدهای آمینه تحریکی (گلوآمات و آسپاراتات) در مایع مغزی نخاعی نیز کاهش داده است (۱۸). زیرا در دردهای احشایی ناشی از تزریق اسیداستیک، غلظت اسیدهای آمینه تحریکی مثل آسپاراتات و گلوآمات افزایش یافته بود (۱۵). همچنین نشان داده شده است که گاباپنتین به واحد آلفا ۲ گامای کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ متصل شده (۳۷) و مانند مرفین موجب کاهش ورود کلسیم به انتهای اعصاب گلوآمینرژیک می‌گردد. این مکانیسم مشترک منجر به کاهش مضاعف آزادسازی آسپاراتات و گلوآمات درون‌زای بدن می‌گردد (۷،۳۶،۳۸). در درد احشایی ناشی از تزریق اسیداستیک یک واکنش التهابی موضعی ایجاد می‌شود که موجب آزاد شدن مواد پپتیدی از جمله ماده p می‌گردد که هر دو داروی مرفین و گاباپنتین با مکانیزم‌های متفاوتی آزاد شدن مواد مذکور را کاهش می‌دهند (۷،۱۹،۳۰). اگر چه در این مطالعه مکانیزم (های) اثر گاباپنتین و مرفین بر دردهای احشایی ناشی از اسید استیک مورد بررسی قرار نگرفته است ولی با توجه به مطالعات مشابهی که در مورد مکانیزم اثر گاباپنتین بر دردهای احشایی صورت گرفته است چنین به نظر می‌رسد که هر دو داروی فوق با کاهش اثر اسیدهای آمینه تحریکی و کاهش ماده p و در نتیجه تقویت مسیرهای مهاریه موجب تقویت اثر یکدیگر می‌شوند (۷،۱۹،۲۹). در مطالعه حاضر همچنین تجویز توأم دوز زیر آستانه اثر ضددردی دو داروی فوق موجب کاهش انقباضات شکمی ناشی از اسیداستیک به میزان ۷۰ درصد گردید که این اثر معادل اثر ضددردی

مقادیر ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم مرفین و یا ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم گاباپنتین می‌باشد.

محققین دیگری نیز تداخل اثر مثبت گاباپنتین و مرفین را در سایر مدل‌های درد گزارش نموده‌اند (۲۱،۳۱،۳۹) به‌طوری که تجویز آنتاگونیست‌های اپیوئیدی نیز مانند این مطالعه مانع از این اثر سینرژسم نگردیده است (۳۹). اگر چه در دردهای احشایی ناشی از اسید استیک گیرنده‌های محیطی مو اپیوئیدی نقش مهم‌تری نسبت به سایر گیرنده‌های اپیوئیدی دارند اما تجویز آگونیست‌های مو موجب کاهش دردهای احشایی نشده است. در عوض گیرنده‌های گابا نقش مهم‌تری در تضعیف رفلکس‌های Visceromotor مثل انقباضات شکمی داشته‌اند (۴،۴۰). علت تفاوت اثر گیرنده‌های مو و کاپای محیطی ناشی از اختلاف آوران‌های احشایی در مقابل فیبرهای آوران سوماتیک می‌باشد (۲۹). مطالعه حاضر نشان داد که اثر تقویتی گاباپنتین بر مرفین در دردهای احشایی ناشی از اسیداستیک از طریق گیرنده‌های مو اپیوئیدی میانجی‌گری نمی‌شود زیرا پیش‌درمانی با نالوکسان نتوانست اثر تقویتی مذکور را مهار کند که نتایج تحقیق حاضر با گزارشات Shannon و همکاران مطابقت کامل دارد (۱۴) لذا مکانیزم‌های دیگری برای اثر ضددردی گاباپنتین ممکن است وجود داشته باشد. سایر محققین نیز گزارش کرده‌اند که گاباپنتین موجب تقویت اثر ضددردی داروهای ضددرد با اثر متفاوت مانند ناپروکسن، ایبوپروفن و حتی متی‌مازول شده است (۳۷).

به‌طور خلاصه، مطالعه حاضر نشان داد که تزریق گاباپنتین داخل صفاقی موجب کاهش دردهای احشایی در موش سوری می‌شود. به علاوه تجویز توأم حداقل دوز مؤثر گاباپنتین و یا دوز زیر آستانه اثر ضددردی گاباپنتین با دوز زیر آستانه اثر ضددردی مرفین موجب بروز اثر ضددردی قابل‌ملاحظه‌ای بر علیه انقباضات شکمی ناشی از اسیداستیک در موش سوری گردید. بنابراین با توجه به اینکه گاباپنتین دارویی است که به خوبی تحمل می‌شود و علاوه بر اینکه

یک ترکیب مناسب برای درمان دردهای احشایی مدنظر قرار گیرد.

قادر است علایم سندرم قطع ناشی از مخدرها را کاهش دهد، مصرف این دارو موجب بهبود خلق نیز می گردد (۴،۴۱)، لذا تجویز توأم گاباپنتین و مرفین می تواند به عنوان

Summary

Gabapentin Effect on Visceral Pain and its Interaction with Antinociceptive Effect of Morphine in Mice

Sepehri G, Ph.D.¹, Shamsi Meymandi M., Pharm.D.², Saeedi V.,³ Rahimynejad M.³, Moridi M.³

1. Professor of Pharmacology, Neuroscience Research Center and Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran. 2. Instructor of Pharmacology, Kerman Neuroscience Research Center and Physiology and Pharmacology Dept., Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran. 3. Medical student, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Introduction: Visceral pain is one of the most common forms of pain which requires new therapeutical drugs. The aim of this study is to investigate the inhibitory effect of gabapentin on induced abdominal contractions and to examine the effect of its co- administration with morphine.

Method: In this study, 96 mice received acetic-acid intraperitoneally after administration of saline, gabapentin (1,5,10, 50 and 100 mg/ kg), morphine (0.25, 0.5, 1, 3 and 5 m/g kg) or a combination of subanalgesic dose of morphine with subanalgesic and the lowest effective dose of gabapentin. In one group naloxone (5mg/kg/i.p) was injected 20 minutes prior to the injection of acetic acid. Then the number of writhes were counted for 45 minutes.

Results: Both gabapentin and morphine reduced writhing in a dose-dependent manner. The number of writhes decreased significantly by gabapentin (50 and 100/ mg/ kg) and morphine (0.5, 1, 3, 5 mg/ kg) comparing to the control group ($P<0.001$). Also, the sub-analgesic dose of morphine (0.25mg/ kg) with sub-analgesic and low effective dose of gabapentin (50mg/kg & 10mg/kg, respectively) significantly decreased the number of writhes ($P<0.005$). The combination of low effective dose of gabapentin (50mg/ kg) and sub-analgesic dose of morphine decreased the number of writhings by 94% as compared to the controls ($P<0.005$). The antinociceptive effect of combinational administration was not reversed by naloxone (opioid antagonist).

Conclusion: These data demonstrated the comparable efficacy of gabapentin (50 and 100/ mg/ kg; i.p.) with 0.5mg/kg morphine in visceral pains. Also the combination of subanalgesic doses of gabapentin and morphine, which were ineffective alone, produced significant analgesic effect in writhing model of pain. Therefore, combination of low doses of morphine and gabapentin, due to lower rate of side effects, may be clinically considered as a safer treatment in the management of visceral pains.

Keywords: Gabapentin, Morphine, Visceral pain, Abdominal contractions, Mice

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2008; 15(1): 19-28

References

1. Cervero F., Laird J.M. Visceral pain. *Lancet* 1999; 353(9170): 2145-8.
2. Way W.L., Field H.L., Schumacher, M.A: Opioid analgesics and antagonists. In: Katzung B.G. (editor) Basic and Clinical Pharmacology. USA, Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies, 2001; pp512-32.
3. Portenoy R.K. Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surv* 1994; 21: 49-65.
4. Goa K.L., Sorkin E.M. Gabapentin. A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 46(3): 409-27.
5. Mao J, Chen L.L. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000; 91(3): 680-7.

6. Rose M.A., Kam P.C. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002; 57(5): 451-62.
7. Gilron I. Is gabapentin a "Broad Spectrum" Analgesic? *Anesthesiology* 2002; 97 (3): 537-9.
8. Partridge B.J., Chaplan S.R., Sakamoto E. Yaksh T.L. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998; 88(1): 196-205.
9. Dirks J, Fredensborg BB Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97(3): 560-4.
10. Christensen D, Gautron M, Guilbaud G, Kayser V. Effect of gabapentin and lamotrigine on mechanical allodynia-like behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Pain* 2001; 93(2): 147-53.
11. Takasaki I., Andoh T., Nojima H., Shiraki K., Kuraishi Y. Gabapentin antinociception in mice with acute herpetic pain induced by herpes simplex virus infection. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296(2): 270-5.
12. Yasuda T., Miki S., Yoshinaga N., Senba E. Effects of amitriptyline and gabapentin on bilateral hyperalgesia observed in an animal model of unilateral axotomy. *Pain* 2005; 115(1-2): 161-70.
13. Gustafsson H., Flood K., Berge O.G., Brodin E, Olgart L, Stiller C.O. Gabapentin reverses mechanical allodynia induced by sciatic nerve ischemia and formalin-induced nociception in mice. *Exp Neurol* 2003; 182(2): 427-34.
14. Shannon H.E., Eberle E.L., Peters S.C. Comparison of the effects of anticonvulsant drugs with diverse mechanisms of action in the formalin test in rats. *Neuropharmacology* 2005; 48(7): 1012-20.
15. Feng Y, Cui M, Willis WD. Gabapentin markedly reduces acetic acid-induced visceral nociception. *Anesthesiology* 2003; 98(3): 729-33.
16. Turan A., Karamanlioglu B, Memis D., Hamamcioglu M.K., Tukenmez B., Pamukcu Z., et al. Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology* 2004; 100(4): 935-8.
17. Grabow T.S., Dougherty P.M. Gabapentin produces dose-dependent antinociception in the orofacial formalin test in the rat. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27(3): 277-83.
18. Lin J.A., Lee M.S., Wu C.T., Yeh C.C., Lin S.L., Wen Z.H., et al. Attenuation of morphine tolerance by intrathecal gabapentin is associated with suppression of morphine-evoked excitatory amino acid release in the rat spinal cord. *Brain Res* 2005; 1054(2): 167-73.
19. Smiley M.M., Lu Y., Vera-Portocarrero L.P., Zidan A., Westlund K.N. Intrathecal gabapentin enhances the analgesic effects of subtherapeutic dose morphine in a rat experimental pancreatitis model. *Anesthesiology* 2004; 101(3): 759-65.
20. Meymandi M., Sepehri G., Mobasher M. Gabapentin enhances the analgesic response to morphine in acute model of pain in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 85(1): 185-9.
21. Pakulska W, Czarnecka E. The effect of gabapentin on antinociceptive action of analgesics. *Acta Pol Pharm* 2004; (5)61: 393-400.
22. Al-Mujadi H, A-Rafai A.R., Katzarov MG, Dehrab NA and Batra YK, Al-Qattan AR. Preemptive gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand following thyroid surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53(3): 268-73.
23. Sasaki K., Smith C.P., Chuang Y.C., Lee J.Y., Kim J.C. Chancellor M.B. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol* 2001; 7(1): 47-9.

24. Hansen H.C. Interstitial cystitis and the potential role of gabapentin. *South Med J* 2000; 93(2): 238-42.
25. Phatak S., Foster H.E. Jr. The management of interstitial cystitis: an update. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3(1): 45-53.
26. Lee K.J., Kim J.H., Cho S.W. Gabapentin reduces rectal mechanosensitivity and increases rectal compliance in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(10): 981-8.
27. Koster R., Anderson M. and E. J. de Beer Ej De. Acetic acid for analgesic screening. *Fed Pro* 1959; 18: 412.
28. Friese N, Chevalier E, Angel F, Pascaud X, Junien JL, Dahl SG, *et al.* Reversal by kappa-agonists of peritoneal irritation-induced ileus and visceral pain in rats. *Life Sci* 1997; 60(9): 625-34
29. Sabetkasaie M., Vala S., Khansefid N., Hosseini A.R., Sadat Ladjevardi M.A. Clonidine and guanfacine-induced antinociception in visceral pain: possible role of alpha 2/I2 binding sites. *Eur J Pharmacol* 2004; 501(1-3): 95-101.
30. Carlton S. M., Zhou S. Attenuation of formalin-induced nociceptive behaviors following local peripheral injection of gabapentin. *Pain* 1998; 76(1-2): 201-7.
31. Shimoyama, M., Shimoyama N., Hori Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 2000; 85(3): 405-14.
32. Ortiz M.I., Medina-Tato D.A., Sarmiento-Heredia D., Palma-Martinez J., Granados-Soto V. Possible activation of the NO-cyclic GMP-protein kinase G-K+ channels pathway by gabapentin on the formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 83(3): 420-7.
33. Picazo A., Castaneda-Hernandez G., Ortiz M.I. Examination of the interaction between peripheral diclofenac and gabapentin on the 5% formalin test in rats. *Life Sci* 2006; 79(24): 2283-7.
34. Todorovic S.M., Rastogi A.J., Jevtovic-Todorovic V. Potent analgesic effects of anticonvulsants on peripheral thermal nociception in rats. *Br J Pharmacol* 2003; 140(2): 255-60
35. Granados-Soto V., Rufino M.O. Gomes Lopes L.D., Ferreira S.H. Evidence for the involvement of the nitric oxide-cGMP pathway in the antinociception of morphine in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 1997; 340(2-3): 177-80.
36. Reichert J.A., Daughters R.S., Rivard R., Simone D.A. Peripheral and preemptive opioid antinociception in a mouse visceral pain model. *Pain* 2001; 89(2-3): 221-7.
37. Hurley R.W., Chatterjea D. Rose Feng M., Taylor C.P., Hammond D.L. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002; 97(5): 1263-73.
38. Fink K, Meder W, Dooley DJ, Gothert M. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neocortical slices. *Br J Pharmacol* 2000; 130(4): 900-6.
39. Shimoyama M., Shimoyama N., Inturrisi C.E., Elliott K.J. Gabapentin enhances the antinociceptive effects of spinal morphine in the rat tail-flick test. *Pain* 1997; 72(3): 375-82.
40. Sora I., Li X. F., Funada M., Kinsey S., Uhl G.R. Visceral chemical nociception in mice lacking mu-opioid receptors: effects of morphine, SNC80 and U-50,488. *Eur J Pharmacol* 1999; 366(2-3): R3-5.
41. Meimandi M.S., Mobasher M., Sepehri G.R. Ashrafganjooei N. Gabapentin increases analgesic effect of chronic use of morphine while decreases withdrawal signs. *Int J Pharmacolo* 2005; 1: 161-165.